



ADÇG-MİÇG SİMPOZYUM 2023

Özel Hasta Gruplarında Dirençli Bakteri
ve Mantar İnfeksiyonları Yönetimi

9-10 HAZİRAN 2023 // The Ankara Hotel, Ankara

Obez ve albümini
düşük hastalarda
antibiyotik kullanım
ilkeleri

Ceren Atasoy Tahtasakal

Şişli Hamidiye Etfal EAH.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

09.06.2023

Sunum planı

- Obezite
- Obez hastalarda antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiği
- Obez hastalarda antibiyotik dozları
- Hipoalbuminemi
- Hipoalbuminemi durumunda farmakodinami ve farmakokinetik
- Antibiyotik dozları

Obezite

- Obezite, sağlık açısından risk oluşturan anormal ya da aşırı yağlanma
- Dünya Sağlık rgtne (DSÖ) göre BKİ ≥ 30 olan yetişkinler obez sınıfına girmektedir.
- 1975 ile 2016 arasında üç kat artış.
- 650 milyonun üstünde yetişkin obez

	Beden Kütle İndeksi (kg/m²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5 – 24,99
Hafif şişman	25,0 – 29,99
Obez	$\geq 30,0$
Sınıf 1	30,0 – 34,99
Sınıf 2	35,0 – 39,99
Sınıf 3 (Morbid)	$\geq 40,0$

Obesity and overweight. World Health Organization (WHO). Erişim Temmuz 19, 2019, at <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>

Obezite ve İnfeksiyon



Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser için risk faktörü

- Bakteriyemi,
- Nozokomiyal infeksiyonlar,
- Cerrahi alan infeksiyonları,
- Periodontal infeksiyonlar
- Cilt infeksiyonları olan hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur

Obezite ve İnfeksiyon

- Obez hastalarda;
 - Değişen kilo ve yağ dağılımı
 - Eksta/intravasküler sıvı dağılımı
 - Komorbidite sıklığı (böbrek yetmezliği gibi)
 - Normal kilo ağırlığında olan hastalar için veriler
 - Eksik doz- suboptimal tedavi
 - Fazla doz –toksikite
 - Her ilaç için terapötik ilaç izlemi yapılamıyor
 - Dirençli mikroorganizmalar

Assessment of Drug Therapy-Related Issues in an Outpatient Heart Failure Population and the Potential Impact of Pharmacist-Driven Intervention

[Jillian T. Dempsey, PharmD, BCPS](#) , [Lina S. Matta, PharmD, MPH, BCPS](#), [...], and [Judy W. Cheng, PharmD, MPH, BCPS](#)  [View all authors and affiliations](#)

[Volume 30, Issue 3](#) | <https://doi.org/10.1177/0897190016641491>

60 hasta dahil,
komorbiditeli

%35'i obez

%38'i doz ilişkili
problemler

Farmakokinetik ve Farmakodinamik

- Farmakokinetik
 - Antibiyotiğin vücuda alındıktan sonra; emilim, biyoyararlanım, proteine bağlanma, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini inceler
- Farmakodinami
 - Zaman içinde antibiyotiğin serumda/dokularda değişen konsantrasyonu ve buna bağlı olarak anti-mikrobik etkisini inceler.

Vücutun ilaca olan etkisi

İlacın vücutta oluşturduğu etki

Farmakodinamik



Hastaya antibiyotik verilifinden sonra geçen zaman ve antibiyotiğin vücutta değişen konsantrasyonuna bağlı olarak; enfeksiyon bölgesinde değişen anti-mikrobik etkiyi inceler



Temel ölçütler

MİK – Minimal inhibitör konsantrasyon

T>MİK – MİK üzerinde geçen zaman

Tepe konsantrasyon (C_{max})

Tepe Konsantrasyon/MİK (C_{max}/MİK)

AUC/MİK

Farmakokinetik



Obez hastalar genellikle klinik çalışmalarda yeterince temsil edilememektedir; bu nedenle bu hasta grubunda antimikrobiyal ilaçlar ile ilgili uygun doz ve etkinlikle ilgili veriler sınırlıdır



İlaç farmakokinetiğini değiştiren ana faktörler

- Dağılım hacmi,
- Vücut kompozisyonu
- Bölgesel kan akımı
- Plazma proteinlerine bağlanma oranı

Farmakokinetik

Emilim

Biyoyararlanım

Dağılım

Metabolizma

Atılım

Önerilen dozlar

- Normal ağırlıktaki bireylerin FK verilerine göre
- Bu nedenle obez hastalarda özellikle antimikrobiyal ilaçların dozlarının belirlenmesi, her ilaç için terapötik ilaç izleminin yapılamaması ve özellikle kritik hastalarda erken tedavinin önemi nedeniyle zor olmaktadır

Emilim

- Obez hastalarda
 - Yüksek yağ içerikli diyetle beslenme
 - Mide distansiyonu sonucu mide boşalma süresi uzamakta,
 - Emilim ve maksimum ilaç konsantrasyonunda (Cmaks) azalma
 - Emilim, ilacın lipid çözünürlüğüne bağlıdır ve lipofilik bir ilacın emilimi yağlı besinlerin alımı ile artar.



Dağılım

İlacın dozu/ plazma konsantrasyonu= V_d

Yüksek V_d , ilacın yoğun bir şekilde dokuya dağıldığını; düşük V_d ise, ilacın plazmada yoğunlaştığını göstermektedir.

- moleküler ağırlığı,
- lipid çözünürlüğü (hidrofilik/lipofilik),
- iyonlaşma derecesi,
- plazma ya da dokudaki proteinlere bağlanması
- biyolojik zarları geçme kabiliyeti

Yükleme dozunun temel belirleyicisi

Dağılım



Hidrofilik ilaçlar yüksek plazma konsantrasyonu, düşük Vd (13).

Dozlama; ideal vücut ağırlığı (İVA)-düzeltmiş vücut ağırlığı (DVA)

Yağ dokusuna geçiş göstermedikleri için yağ dokusu artmış obez hastalarda bu ilaçların dağılımı ile ilgili ciddi bir değişim gözlenmemektedir.



Lipofilik ilaçlar düşük plazma konsantrasyonları ve yüksek Vd

Obez hastalarda yağ dokusu lipofilik ilaçların Vd'si daha da artacaktır. Bu nedenle Vd'si yüksek olan ilaçların, kararlı durum plazma konsantrasyonlarını korumak için genellikle yükleme dozu ve ardından idame dozda uygulanması gerekmektedir.

Ayrıca dağılım hacimleri yüksek olduğu için, dozlama genellikle toplam vücut ağırlığı (TVA) kullanılarak yapılmalıdır.

Metabolizasyon



Karaciğer, birçok ilacın ve endojen maddenin metabolizasyonu için temel organdır.



Yağ infiltrasyonu gibi obezite ile ilişkili patofizyolojik değişiklikler, hepatik ilaç klirensini etkileyerek hepatik kan akışını değiştirebilir ve bu da karaciğer hasarına sebep olabilir.



Obez bireylerde faz I oksidatif metabolizasyonu ile ilişkili sitokrom (CYP) P450 enzimlerinden CYP2E1 seviyesinde yükselme, glukuronidasyon ve sülfatasyonu içeren faz II konjugatif metabolizasyonundaki artışlar hakkında sınırlı bilgiler bulunmaktadır.

Klirens

Karaciğer ve böbrek, ilaç klirensi için en önemli organlardır ve fizyolojideki herhangi bir değişiklik ilacın klirensini etkileyebilir.

Klirens, yağ dokusunun daha az metabolik aktiviteye sahip olması sebebiyle yağsız ağırlık ile ilişkilidir .

Yağsız vücut kütlesi (YVK) ile ilişkili olduğu için kreatin klirensinin (CrCl) hesaplanmasında sıklıkla kullanılan Cockcroft & Gault formülünde YVK dikkate alınmalıdır.

Böbrek klirensi obezlerde nasıl etkileniyor?

İlaç dozlarını hesaplamak için; TVA, YVK, İVA, DVA ve vücut yüzey alanı gibi farklı vücut ölçüsü tanımlayıcısı kullanılabilir

Toplam Vücut Ağırlığı



İlaç dozunun hesaplanması için TVA kullanımı, ilaç farmakokinetiğinin obezlerde doğrusal olarak artacağını varsayan bir yaklaşımdır.



150 kg hasta; 75 kg'a göre
belirlenen ilaç dozu

X2kat
kullanması → Toksisite

Yağsız Vücut Kütlesi

Yağsız vücut kütlesi, tüm yağ kitlesinden yoksun vücut ağırlığını (organlar, kas ve kemik kütleleri gibi tüm yağsız vücut bileşenlerinin ağırlığını) tanımlar.

Yağsız vücut kütlesi kullanılarak yapılan dozlama toplam vücut ağırlığına kıyasla daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlar ve ilacın klirensinin yaklaşık %99'una katkıda bulunur.

Yağsız vücut kütlesi = Erkeklerde: $9270 \times \text{TVA (kg)} / (6680 + 216 \times \text{BKİ (kg/m}^2\text{)})$ Kadınlarda: $9270 \times \text{TVA (kg)} / (8780 + 244 \times \text{BKİ (kg/m}^2\text{)})$

İdeal Vücut Ağırlığı

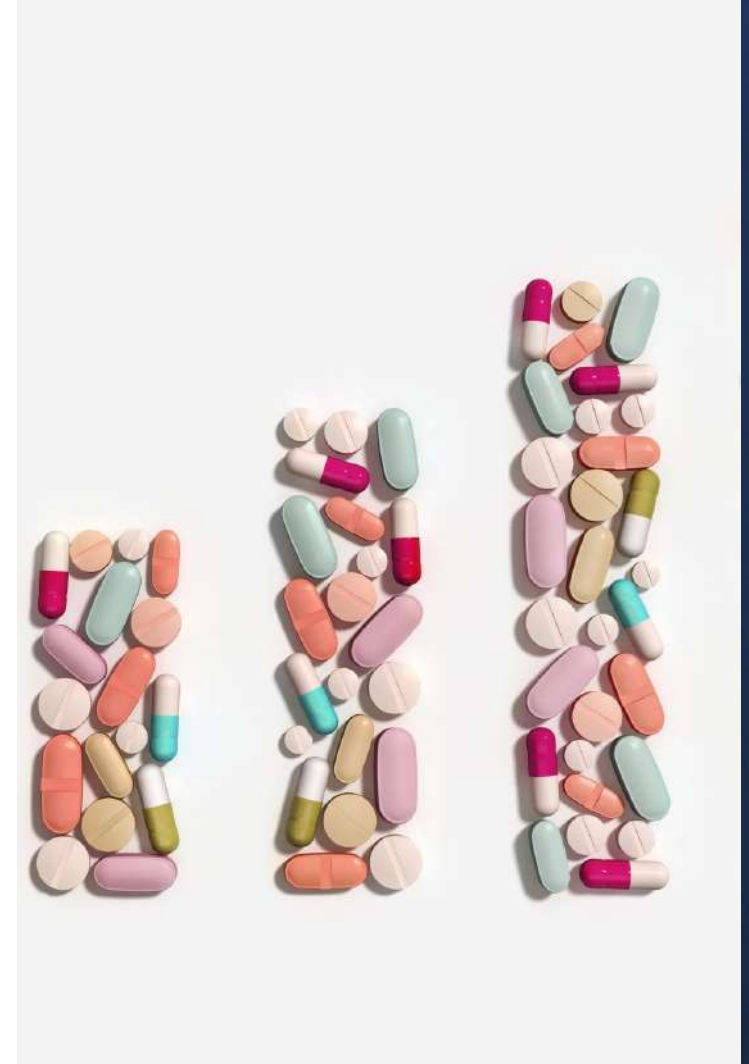
İdeal vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve cinsiyeti kapsayan bir parametredir ancak kullanımı sınırlıdır. Çünkü bu yaklaşımda aynı cinsiyet ve boydaki tüm hastalar için vücut bileşiminden bağımsız olarak aynı doz önerilir. Bu da yetersiz doza ya da toksisiteye yol açabilir.

İdeal vücut ağırlığı = 45,4 kg (49,9 kg erkek ise) + 0,89 x (uzunluk (cm) – 152,4)



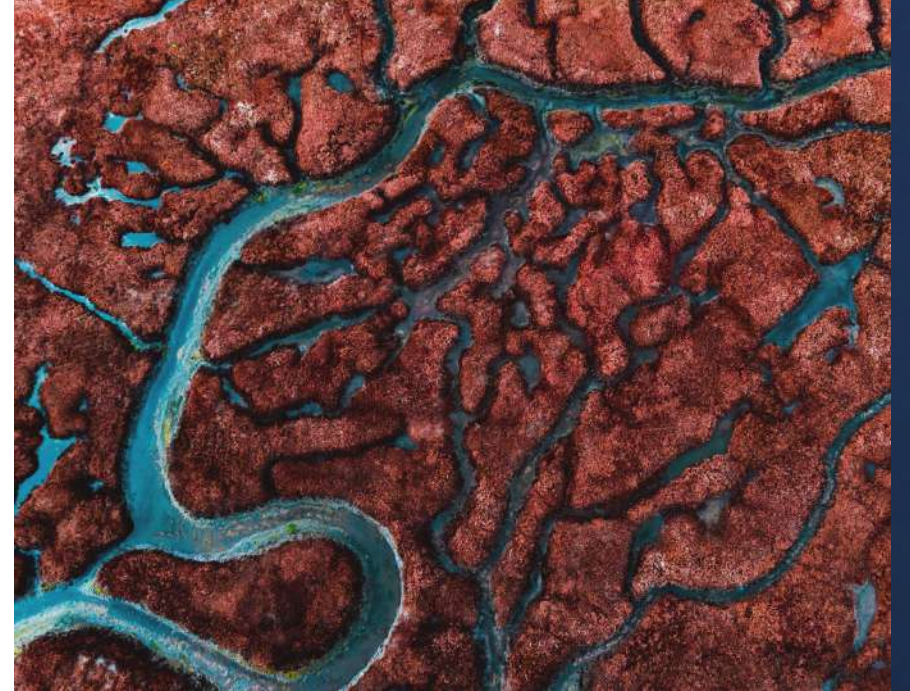
Düzeltilmiş Vücut Ağırlığı

- Düzeltilmiş vücut ağırlığı ilaç klirensini etkilemeyen yağ dokusunu hesaba katmak için geliştirilmiştir.
- Düzeltilmiş vücut ağırlığını tahmin etmek için farklı ilaçlar için (sıklıkla aminoglikozit için) değişik değerler gösteren bir düzeltme faktörü kullanılır (örneğin aminoglikozitler için kullanılan düzeltme faktörü: 0,38-0,58 arasındadır).
- İlaç dozu = Düzeltme Faktörü x (TVA-İVA)+İVA

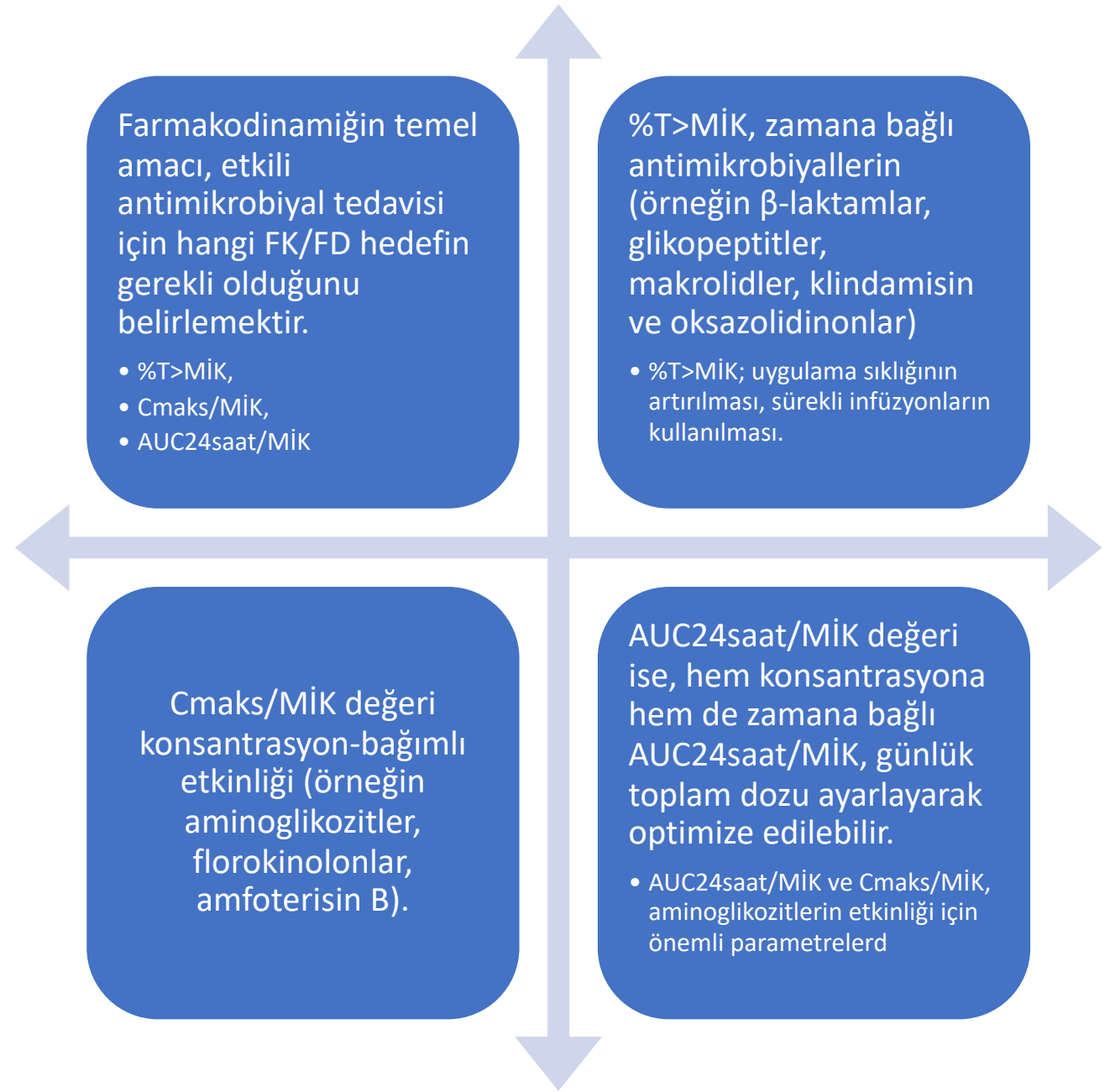


Vücut Yüzey Alanı

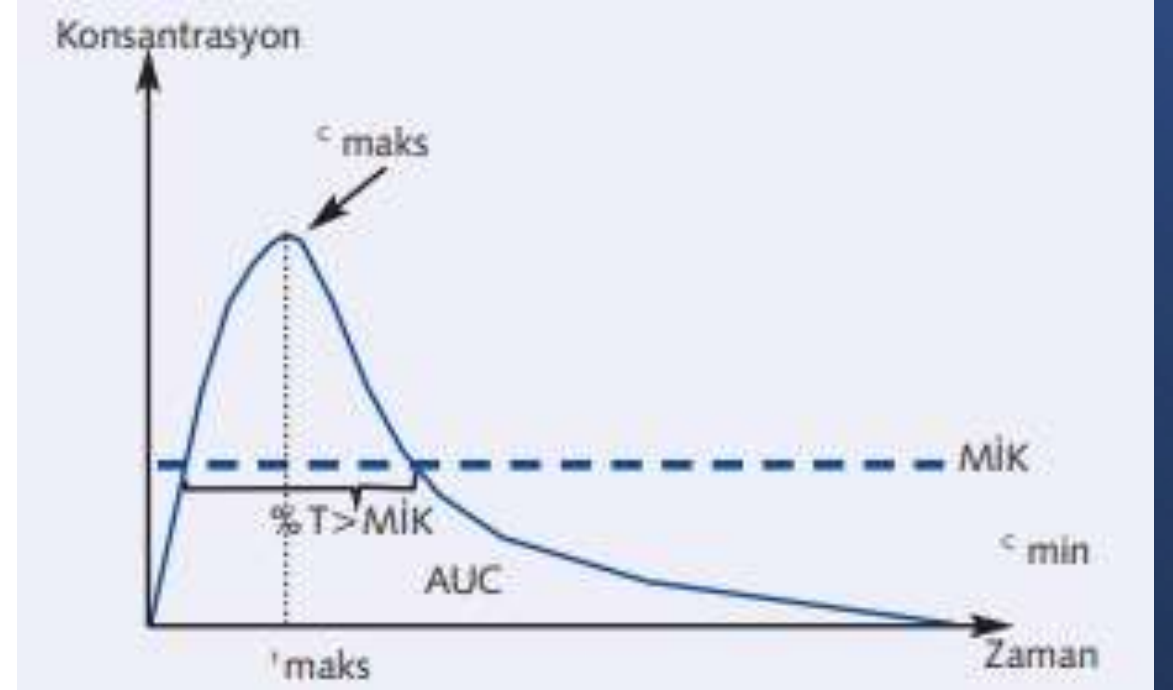
- Kemoterapötiklerin dozlamasında sık
- Obezlerde dozunun hesaplanmasındaki kullanımı tartışmalı
 - Hepatik ya da renal fonksiyondaki değişimler,
 - Vücut yağ oranı ya da ilaç kullanımıyla ilgili diğer çoklu değişkenleri hesaba katmaz.
 - BKİ gibi, yağ dokusu ile yağsız vücut kitlesi arasında ayırım yapmaz.
- Vücut Yüzey Alanı = $\sqrt{((\text{Uzunluk (cm)} \times \text{TVA})/3600)}$



Obez Hastalarda Farmakodinamik Özellikler



- Antibiyotik direnci nedeniyle yüksek MİK'lerin ortaya çıkması ile bu parametrelerin kullanılarak doz hesaplamalarının yapılması giderek daha önemli hale geldiği görülmektedir



Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults

Lina Meng,^{1,2*} Emily Mui,^{1,2} Marisa K. Holubar,^{2,3} and Stan C. Deresinski^{2,3}

¹Department of Pharmacy, Stanford Health Care, Stanford, California; ²Stanford Antimicrobial Safety and

1966'dan Mayıs 2017'ye

2336 makale

35 antimikrobiyal

- 11'i için doz ayarlamasına gerek yok

Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update

Lina Meng^{1,2,3} | Emily Mui^{1,2,3} | David R. Ha^{1,2,3} | Christopher Stave⁴ |
Stan C. Deresinski^{1,2,3} | Marisa Holubar^{1,2,3}

2017-2022

+393 makale

41 antimikrobiyal

- +8 yeni doz önerisi

Makalelerin çoğu farmakokinetik çalışmalar, klinik çalışmalar daha az

Beta- Laktamlar

Hidrofilik yapıda

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar ve bu nedenle yağ dokusuna dağılımları düşüktür.

Zamana bağlı etki
(%T>MİK)

Obez hastalarda beta-laktam antibiyotikler standart dozda
YETERSİZ

Penisilinler

Avrupa kılavuzları ve çalışma grupları, kritik hastalarda beta-laktam antibiyotikler kullanıldığında TDM'nin rutin olarak uygulanmasını önermektedir, ancak obezitede dozlama için herhangi bir öneri içermemektedir

ESKİ

Piperasilin-tazobaktamın dağılım hacmi ve klirensi obez hastalarda artmıştır.

Obez hastalarda ise;
antipsödomonal tedavi için;

4x4.5 gr

Diğer infeksiyonlar için;
4x3.375 gr uzatılmış infüzyon

YENİ-2022

Eğer hasta kliniği kritikse,
MIC>8 , CreKL >100

4x4.5 gr ve 4 saatlik infüzyon

ESKİ

Amoksisilin

Veri yok.

Şiddetli infeksiyonlarda

3x1 gr

YENİ-2022

Klinik çalışma az

FK çalışmaları obez hastalarda normalden daha yüksek dozlar;

Düşük AUC ve Cmax

3x1 gr ;tolerasyonu iyi

Bazı *Enreobaktereles* infeksiyonlarında yetersiz

Penisilinler

Antibiyotik ilaç	Farmakokinetik özellikler	Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler	Önerilen doz	Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler
Penisilinler (hidrofilik) Piperasilin-tazobaktam (19, 20, 43)	Cl (L/saat): 8,3, %68 renal, %7 safra ile atılır. t1/2: 1 saat,Vd (L/kg): 0,24, Proteine bağlanma: % 16 FK/FD indeks: %T>MİK	Vd ve Cl artar	iv 4x4,5 g ya da iv 4x3,375 g	iv 4x4,5 g ya da 4x3,375 g uzatılmış infüzyon

Amoksisilin	Pk çalışmaları Klinik çalışma	3x1 gr
Amoksisilin klavunat		3x1000/125mg
Ampisilin	Yeterli veri yok	Normal doz aralığının üst sınırı, ciddi inf; 4x2 gr

Melda Bahap1 , Pınar Bakır Ekinci et all. Antimicrobial Dosing in Obese Patients 10.17942/sted.598625

**Meng, L, Mui, E, Ha, DR, Stave, C, Deresinski, SC, Holubar, M. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. *Pharmacotherapy*. 2023; 43: 226- 246

Sefalosporinler

- Hidrofilik, proteine bağlanma yüksek, yağlı dokuya ilaç penetrasyonu az

SEFAZOLİN

ESKİ

Sezaryen öncesi uygulanan 2 g sefazolin dozu ile yeterli kan düzeyi sağlanmasına karşın subkutan adipoz doku ve myometriyumda yeterli konsantrasyona ulaşılamamıştır.

Başka bir çalışmada ise, vücut ağırlığı 120 kg ve üzeri olan hastalarda sefazolin dozunun 3 g'a kadar artırılması önerilmektedir.

YENİ

Sistemik derleme, 3 adet RCT çalışmaya göre;

- Yüksek doz sefazoline gerek yok
- Cerrahi proflakside 90 günlük cerrahi alan infeksiyonu prevalansında değişiklik yok

Antibiyotik ilaç	Farmakokinetik özellikler	Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler	Önerilen doz	Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler
Penisilinler (hidrofilik) Piperasilin-tazobaktam (19, 20, 43)	Cl (L/saat): 8,3, %68 renal, %7 safra ile atılır. t1/2: 1 saat, Vd (L/kg): 0,24, Proteine bağlanma: %16 FK/FD indeks: %T>MİK	Vd ve Cl artar	iv 4x4,5 g ya da iv 4x3,375 g	iv 4x4,5 g ya da 4x3,375 g uzatılmış infüzyon
Sefalosporinler (hidrofilik) Sefazolin (19, 20, 43)	Cl (L/saat): 3,9, %80-100 renal yol ile atılır. t1/2: 2 saat Vd (L/kg): 0,19 Proteine bağlanma: %73-87 FK/FD indeks: %T>MİK	Sınırlı sayıda veri	iv/im 3x1-2 g	iv/im 3x2 g ya da >120 kg 3 g'a kadar artırabilir
Sefepim (19, 20, 22, 43)	Cl (L/saat): 7,2-8,4 %85 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,25-0,3 t1/2: 2 saat Proteine bağlanma: %20 FK/FD indeks: %T>MİK	Vd ve Cl artar	iv 3x1-2 g ya da 2x1-2 g	3x2 g uzatılmış infüzyon
Seftazidim (19, 20, 22, 43)	Cl (L/saat): 8,6-9,8 %80-90 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,24 t1/2: 1-2 saat Proteine bağlanma <%10 FK/FD indeks: %T>MİK	Vd ve Cl artar	iv 3x1-2 g ya da 2x1-2 g	3x2 g uzatılmış infüzyon

Seftriakson	Pk çalışmaları yok Klinik çalışma	1x2gr, şiddetli infeksiyonlarda 2x2 gr
Seftazidim avibaktam		Doz değişikliği yok
Sefaleksim, sefpodoksim	Yeterli veri yok	Normal doz aralığının üst sınırı

Melda Bahap1 , Pınar Bakır Ekinci et all. Antimicrobial Dosing in Obese Patients 10.17942/sted.598625

**Meng, L, Mui, E, Ha, DR, Stave, C, Deresinski, SC, Holubar, M. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. *Pharmacotherapy*. 2023; 43: 226- 246

Antibiyotik ilaç	Farmakokinetik özellikler	Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler	Önerilen doz	Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler
Karbapenemler (hidrofilik)				
Ertapenem (19, 20, 23-25, 43)	Cl (L/saat): 1,8 %80 renal, %10 feçes ile atılır. Vd (L/kg): t1/2: 4 saat Proteine bağlanma: 0,12 %95 FK/FD indeks: %T>MİK	Cl artar	iv/im 1x1 g	MİK değerlerine göre kullanılmalıdır. 1 g/gün doz intraabdominal enfeksiyonlar için yeterlidir.
Meropenem (19, 20, 26, 43)	Cl (L/saat): 11,3-18 %70 renal, %2 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 0,23-0,35 t1/2: 1 saat Proteine bağlanma: %2 FK/FD indeks: %T>MİK	Vd ve Cl artar	iv 3x1 g	3x2 g ya da 3x1 g uzatılmış infüzyon

İmipenem	Veri yok	Böbrek yetmezliğinde ve yüksek dozlarda (6 saatte bir 1 g) dikkat: artan nöbet riski
Meropenem		Kritik hasta, CrCl >100 mL/dak veya CRRT, %100 T > MIC gibi daha yüksek bir PD son noktası hedefliyorsa veya daha az duyarlı patojenlere (yani MIC >2 mg/L) sahip enfeksiyonlara uzun süreli infüzyon önerilir.

Florokinolonlar (lipofilik)				
Siprofloksasin (10, 19, 20, 27, 43)	Cl (L/saat): 18 %30-50 renal, %15-43 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 2,4 t1/2: 4 saat Proteine bağlanma: %20-40 FK/FD indeks: AUC/MİK	Vd ve Cl artar	oral 2x500 mg iv 3x400 mg ya da 2x400 mg	iv 1x4-5 mg/kg (TVA) >90 kg ise iv 3x400 mg ya da oral 2x750 mg Morbid obez hastalarda iv 2x800 mg
Levofloksasin (19, 20, 28, 43)	Cl (L/saat): 8,6-13,6 %87 renal, <%4 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 1,25, t1/2: 7 saat Proteine bağlanma: %24-38 FK/FD indeks: AUC/MİK	Cl artar	oral/iv 1x750 mg	CrCl/VA >100 mL/dk ise 1x1 g
Moksifloksasin (10, 16, 19, 20, 43)	Cl (L/saat): 12±2, %25 feçes, 2,2 t1/2: 10-14 saat Proteine bağlanma: %30-50 FK/FD indeks: AUC/MİK	Cl değişmez %20 renal yolla atılır. Vd (L/kg):	oral/iv 1x400 mg	oral/iv 1x400 mg

Levofloksasin	2022	PK'nin obezite tarafından değiştirilmediği bildirildi, ancak serum seviyeleri CrCl'ye duyarlı olabilir; 1 PK çalışması, CrCl >110 mL/mi ise 750 mg q24h'nin yetersiz olduğunu gösteriyor
---------------	------	--

Antibiyotik ilaç	Farmakokinetik özellikler	Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler	Önerilen doz	Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler
Aminoglikozitler (hidrofilik)				Doz ayarında DVA kullanılmalıdır. Böbrek ve işitsel fonksiyonlar izlenmelidir.
Gentamisin (19, 29, 43)	Cl: veri yok %70 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,26, t1/2: 2-3 saat Proteine bağlanma: %0-10 FK/FD indeks: Cmaks/MİK	Cmaks %21 artar Vd ve Cl artar	iv 1x5 mg/kg ya da 3x1,7-2 mg/kg	
Tobramisin (19, 20, 29, 30, 43)	Cl (L/saat/ m2): 1,8-3 %90-95 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,26, t1/2: 2-3 saat Proteine bağlanma: %0-10 FK/FD indeks: Cmaks/MİK	Cmax %26 artar Vd ve Cl artar	iv 1x5 mg/kg ya da 3x1,7-2 mg/kg	
Amikasin (19, 31, 43)	Cl: veri yok %94-98 renal yolla atılır. Vd (L/kg): 0,26, t1/2: 2-3 saat Proteine bağlanma: %0-10 FK/FD indeks: Cmaks/MİK	Vd ve Cl artar	iv 1x15 mg/kg ya da 2x7,5 mg/kg	

Aminoglikozidler	2022	<p>Trough- based dozlama yöntemi: Dozda değişiklik yok. İlk doz için düzeltilmiş vücut ağırlığını (DVA) kullanın.</p> <p>AUC tabanlı dozlama yöntemi: Denklem tabanlı dozlama yöntemi</p> <ul style="list-style-type: none"> AUC/MIC targeted bedside dosing approach, may consider Initial dose = $CL \times AUC_{0-24}^{Target}$. $CL = 0.054 \times CrCL$ (Cockcroft-Gault using AdjBW) Terapotik ilaç monitarizasyonu
------------------	------	---

Antibiyotik ilaç	Farmakokinetik özellikler	Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler	Önerilen doz	Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler
Linezolid (lipofilik) (19, 20, 39, 43)	Cl (L/saat): 4,8-8,8 %35 renal, %9 feçes ile atılır. Vd (L): 40-50 t1/2: 5 saat Proteine bağlanma: %31 FK/FD indeks: AUC/MİK	AUC, Vd benzer	oral/iv 2x600 mg	<150 kg'a kadar doz ayarı gerekmemektedir
Daptomisin (hidrofilik) (19, 20, 40, 41, 43)	Cl (mL/saat/kg): 8-9 %89 renal, %6 feçes ile atılır. Vd (L/kg): 0,1 t1/2: 8-9 saat Proteine bağlanma: %92 FK/FD indeks: AUC/MİK	Cmaks ve AUC %60 artar Vd, Cl, Proteine bağlanma oranı değişmez	Bakteriyemide: iv 6 mg/kg Diğer yumuşak doku enfeksiyonlarında: iv 4 mg/kg	Doz ayarında TVA kullanılmalıdır. Doza bağlı kas-iskelet sistemi sistemi toksisitesine dikkat edilmeli

Seftarolin		Doz değişikliği yok
Klindamisin		IV: 600 mg q6h or 900 mg every 8 h PO: 450–600 mg q6h or 600– 900 mg every 8 h
TMP-SMX	PK ve klinik çalışma	SSTI or severe/complicated UTI: up to 320 mg PO BID or 8 – 10 m g / k gAdjBW/day in divided doses
Tigesiklin	PK ve klinik çalışma	Dirençli gram negatif organizmalar için yüksek doz (her 12 saatte bir 100 mg)
Vankomisin	PK, olgu	Yükleme : 20–25 mg/kg TVA (maks 3 g) İdame : Hedef EAA24× Clvan İlk maksimum günlük dozu 4,5 g olarak düşünün *Terapotik ilaç monitarizasyonu

Melda Bahap1 , Pınar Bakır Ekinci et all. Antimicrobial Dosing in Obese Patients 10.17942/sted.598625

*Meng, L, Mui, E, Ha, DR, Stave, C, Deresinski, SC, Holubar, M. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. *Pharmacotherapy*. 2023; 43: 226- 246

Antibiyotik ilaç	Farmakokinetik özellikler	Obez bireylerde farmakokinetik değişiklikler	Önerilen doz	Obez bireylerde tedaviye yönelik öneriler
Kolistin (amfifilik) (10, 19, 20, 43)	Cl (L/saat/kg): 0,26 %60 renal yolla yolla atılır. Vd (L/kg): 0,17 t _{1/2} : 6,3-12 saat Proteine bağlanma: %50 FK/FD indeks: AUC/MİK	Sınırlı sayıda veri	iv yükleme: 300 mg ya da 5 mg/kg iv idame: 2x150 mg ya da 2x2,5 mg/kg idame	Doz ayarında İVA kullanılmalıdır Maksimum doz iv 1x360 mg Nefrotoksisite riski

Polimiksin B	2022, sınırlı veri	Klinik olarak doğrulanmamış olsa da toksisite riskini sınırlamak için günlük maksimum dozu 200-249 mg olarak düşünün; obez hastalarda MİK >0,5 mg/L için yetersiz olabilir. Düzeltilmiş vücut ağırlığı
Fosfomisin iv		Obez olmayan hastalara kıyasla obez hastalarda daha düşük doku maruziyeti (%26-%48) • Popülasyon PK çalışması (15 obez/15 obez olmayan cerrahi hastası), duyarlı hastalar için "yüksek IV doz 8 g IV q8sa"nın (izolatlar (MIC ≤16 mg/L) ve CrClAdjBW < 130 mL/dk)

Melda Bahap1 , Pınar Bakır Ekinci et all. Antimicrobial Dosing in Obese Patients 10.17942/sted.598625

*Meng, L, Mui, E, Ha, DR, Stave, C, Deresinski, SC, Holubar, M. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. *Pharmacotherapy*. 2023; 43: 226- 246

Obez hastalar Sonuç

Özetle,

- Obez hastalarda doz ayarlamak zor
- Rehber yok, derlemeler
- Klinik çalışma verileri yok
- Komorbidite
- FK/FD anlamak önemli
- Subterapotik doz → Toksisite

Hipoalbuminemi

- Hipoalbumineminin antibakteriyel ilaç farmakokinetiği üzerindeki etkileri genellikle göz ardı edilir, ancak klinik olarak önemlidir.
- Hipoalbuminemi serumda daha fazla bağlanmamış ilaç molekülünün bulunmasına dokulara daha fazla dağılmasına yol açar. →Vd artışı
- Ekstravasküler kompartmana daha hızlı dağılması →dağılım fazında intravasküler kompartmandaki toplam konsantrasyonları düşürür.
- Kritik hastalar

Hipoalbuminemi

- Yüksek oranda protein bağlayan antimikrobiyaller, protein bağlanma derecesine göre farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri değişir
- Albumine bağlı fraksiyonda azalma, serbest fraksiyonda artış
- Kritik hastalarda hipoalbuminemi sık %40-50

Albumin-İlaç Bağlanması

Bağlı olmayan ilaç;

- Farmakolojik etkiye sahiptir
- Dokulara ulaşabilir
- Vd'i oluşturur
- İlaç vasküler kompartmandan elimine olur

Bağlı fraksiyon;

- Damarda daha sonraki aşamada bağlı olmayan komponente dönüşmek üzere ilaç albumin kompleksi halinde rezervuar olarak kalır

Hipoalbuminemi

Bağı olmayan ilacın dağılımı ve plazmadan temizlenmesi artar

Vd ve CL artar

Antibakteriyel temasta azalma;

- farmakodinamik hedeflerde zayıflama özellikle zaman bağımlı antimikrobiyallerde

Sub-terapotik doz

Farmakokinetik özellikler değiştiğinde, farmakodinamik etki de değişikliğe uğramakta

Böbrek ve karaciğer bağı olmayan komponentleri uzaklaştırmakta

Hipoalbuminemi

DAĞILIM FAZI

- Kritik hastalarda hipoalbumineminin V_d 'yi arttırma özelliği özellikle hidrofilik ilaçları etkiler
- Ekstrasellüler sıvı volümünden etkilenmekte
- Farmakokinetik özelliklerin değişmesi, farmakodinamik özellikleri de etkiler

Çalışmaların çoğu toplam konsantrasyon ölçümü üzerine rapor

Serbest fraksiyonun ölçüldüğü? (sefalotin, ertapenem, flukosasilin)

Kritik hastalarda FK/FD etkileyen diğer dinamikler

Hipoalbuminemi

REVIEW ARTICLE

Clin Pharmacokinet 2011; 50 (2): 99-110
0312-5963/11/0002-0099/\$49.95/0

© 2011 Adis Data Information BV. All rights reserved.

The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients

Marta Ulldemolins^{1,2,3} *Jason A. Roberts*^{1,4,5} *Jordi Rello*^{2,3,6} *David L. Paterson*^{7,8} and *Jeffrey Lipman*^{1,4}

1 Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

Altered drug-albumin binding

Low albumin

Normal albumin

Decreased production

- Acute phase (stress, injury, SIRS)
- Hepatic disease
- Malnutrition
- Aging
- Malignancies

Capillary leakage from serum to tissues

- Burns
- SIRS
- Pregnancy
- Diabetes mellitus
- Pulmonary oedema

Increased elimination

- Nephrotic syndrome
- Burns (wound loss)
- Iatrogenic binding to starch

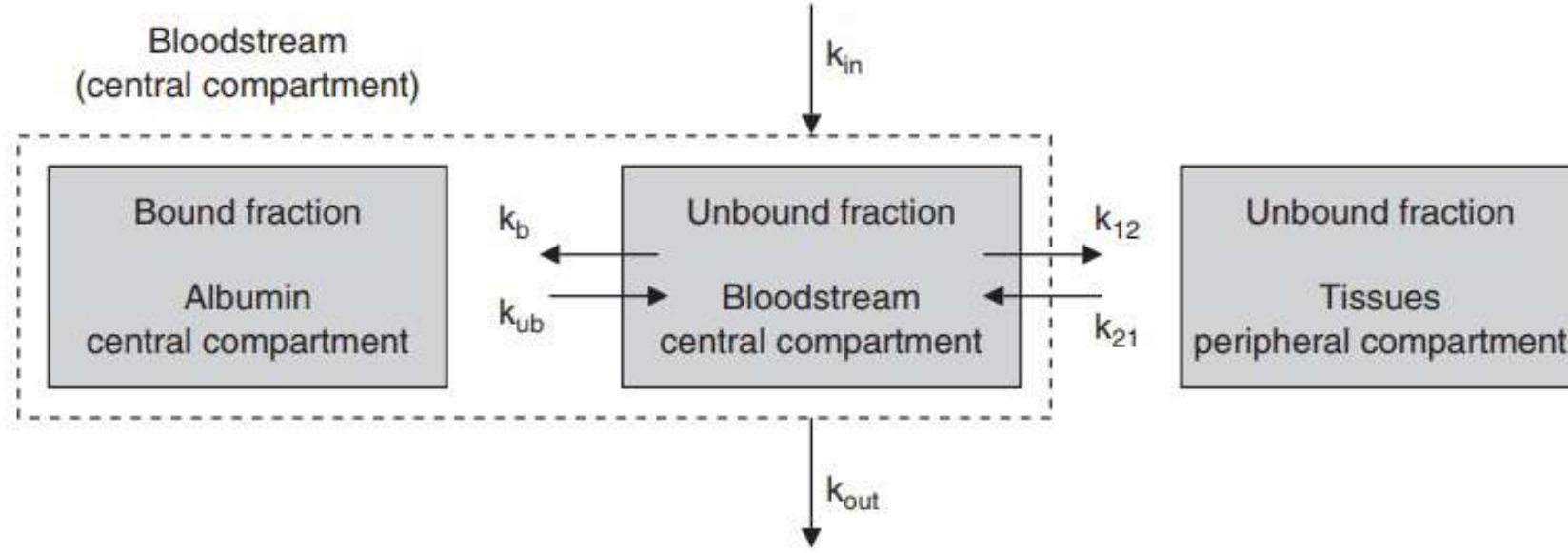
Displacement by endogenous molecules

- Bilirubin
- Urea
- Other waste products (e.g. hippuric acid, *p*-cresol)
- Free fatty acids
- Hormones

Displacement/modification by exogenous molecules

- Highly albumin-bound antibacterials
- Other drugs (e.g. aspirin, frusemide)

Highly bound (>70%)	Moderately bound (70–30%)	Minimally bound (<30%)
Amphotericin B (90%)	Azithromycin (7–51%)	Amikacin (0–11%)
Anidulafungin (>99%)	Aztreonam (60%)	<u>Amoxicillin (17–20%)</u>
Caspofungin (97%)	Cefotaxime (40%)	Ampicillin (15–25%)
<u>Cefazolin (75–85%)</u>	Cefuroxime (33–50%)	Cefepime (16–19%)
Cefonicid (98%)	Cephalothin (55–75%)	<u>Ceftazidime (17%)</u>
<u>Cefoperazone (90%)</u>	Ciprofloxacin (20–40%)	Ceftobiprole (22%)
Cefoxitin (80–50%)	Clarithromycin (42–50%)	Cefpirome (9%)
<u>Ceftriaxone (85–95%)</u>	Chloramphenicol (60%)	<u>Colistin (<10%)</u>
Clindamycin (90% bound to α_1 -acid glycoprotein)	Levofloxacin (50%)	<u>Doripenem (8%)</u>
Cloxacillin (94%)	Linezolid (31%)	Ethambutol (20–30%)
Dalbavancin (93%)	Moxifloxacin (30–50%)	Fluconazole (11–12%)
Daptomycin (90–93%, 30% to α_1 -acid glycoprotein)	Nitrofurantoin (40%)	<u>Fosfomycin (0%)</u>
Dicloxacillin (97%)	Benzylpenicillin [penicillin-G] (65%)	Gentamycin (<30%)
Doxycycline (93%)	Piperacillin (30%)	Imipenem (20%)
<u>Ertapenem (85–95%)</u>	Sulfamethoxazole (68%)	Isoniazide (0–10%)
Erythromycin (73–81%)	Ticarcillin (55%)	<u>Meropenem (2%)</u>
Faropenem (96–99%)	Trimethoprim (45%)	<u>Metronidazole (<20%)</u>
Flucloxacillin (95%)	Vancomycin (30–60%)	Norfloxacin (10–15%)
Fusidic acid (95–97%)	Voriconazole (58%)	<u>Polymyxin B (<10%)</u>
Iclaprim (93%)		<u>Quinupristin/dalfopristin (11–26%)</u>
Itraconazole (99.8%)		Tobramycin (<30%)
Lincomycin (80–90%)		
Minocycline (75%)		
Nafcillin (90%)		
Oxacillin (93%)		
Posaconazole (>97%)		
Rifampicin [rifampin] (80%)		
Sulfisoxazole (92%)		
Teicoplanin (90–95%)		
Telavancin (92–94%)		
<u>Tigecycline (71–89%)</u>		



Hipoalbuminemi

İlaç –albümin bağlanması

- Sıklıkla geri-dönümlü
- İlaç ve albuminin konsantrasyonuna
- Albumine bağlanma afinitesine bağlıdır



Review

Hypoalbuminemia and Pharmacokinetics: When the Misunderstanding of a Fundamental Concept Leads to Repeated Errors over Decades

Peggy Gandia ^{1,2,*} , Sarah Decheiver ¹, Manon Picard ¹, Romain Guilhaumou ³, Sarah Baklouti ^{1,2} and Didier Concordet ² 

¹ Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie Clinique, Institut Fédératif de Biologie, CHU de Toulouse

- 1975-2021 aralığındaki makaleler
 - makalelerin yaklaşık %89'u (19 + 35/61 makale) serbest/serbest olmayan ilaç maruziyeti üzerindeki hipoalbuminemanın etkisi hakkında belirsiz ve/veya yanlış ifadeler içermektedir
- Belirsiz- yanlış- doğru olarak kategorize edilerek incelenmiş "serbest/serbest konsantrasyon" ile "serbest/serbest fraksiyon" arasında karışıklığa yol açmaktadır

Drug	Study group	Subjects (n)	APACHE II score	CL _{CR} (mL/min)	Albumin (g/L)	CL (mL/min)		V _d (L/kg)	
						observed	%Δ ^b	observed	%Δ ^b
Glycopeptides									
Teicoplanin	Healthy subjects ^[42]	6	NA	103.7±22.9	NA (within ref. values)	13.4±1.2	0.0	1.21±0.56	0.0
	Critically ill patients without vasopressors ^[43]	12	NA (SAPS II score 26 [13–50])	184 [71–255]	19 [11–33]	18.2 [7.7–47.6]	35.8	NA	NA
Vancomycin	Healthy subjects ^[44]	11	NA	110±19.3	NA	86.1±8.9		0.59±0.04	
	Critically ill patients ^[45]	46	18.9±8.2	65.5±48.1	23±7	60.0±39.7	-30.3	1.66±2.19	164.7
Other drugs									
Daptomycin	Healthy adults ^[46]	24	NA	NA (within ref. values)	NA (within ref. values)	9.4±1.2	0.00	0.10±0.01	0.0
	Thermal burn injury ^[47]	9	NA (TBSAB 34±12%)	132±43	18±4	23.6±9.5	151.1	0.18±0.05	80
Fusidic acid	Healthy subjects ^[48]	8	NA	NA	NA	11.1±1.2	0	0.21±0.02	
	Critically ill patients with normal hepatic function ^[49]	6	NA (SAPS score 10.2±5.1)	NA	29.2±3.7	21.5±6.3	93.7	NA	

Zamana bağlı antimikrobiyaller

Beta laktamlar

Klerensin artması, bağlı olmayan antibakteriyel konsantrasyonun
MIK'in üstünde kalan süresini kısaltır.

Antibakteriyel aktivite; t/MIC

Max aktivite için;

- Penisilin ve monobaktamlar için %50-60
- Sefalosporinler için % 60-70

SEFTRİAKSON %83-96 proteine bağlanma

Daha yüksek dozlarda serbest fraksiyonu artar (proteine bağlanma doz bağımlı)

Ancak yüksek dozlarda CL artar

Cerrahi geçirmiş hipoalbuminemili hastalarda, sağlıklı bireylere göre belirgin Vd ve
CL artışı

Serum albumin seviyesi ile seftriakson CL korele

Daha yüksek ilaç dozu istendiğinde daha sık dozlama gerekir

Zamana bağlı antimikrobiyaller

Karbapenemler

Max. bakteriyel aktivite için $fT > AUC_{24} \%40$ yeterli

Proteine bağlanma ;

Ertapenem % 85-95; $t_{1/2}$: 4,5 h

İmipenem %20

Meropenem %2; $t_{1/2}$: 1,2 h

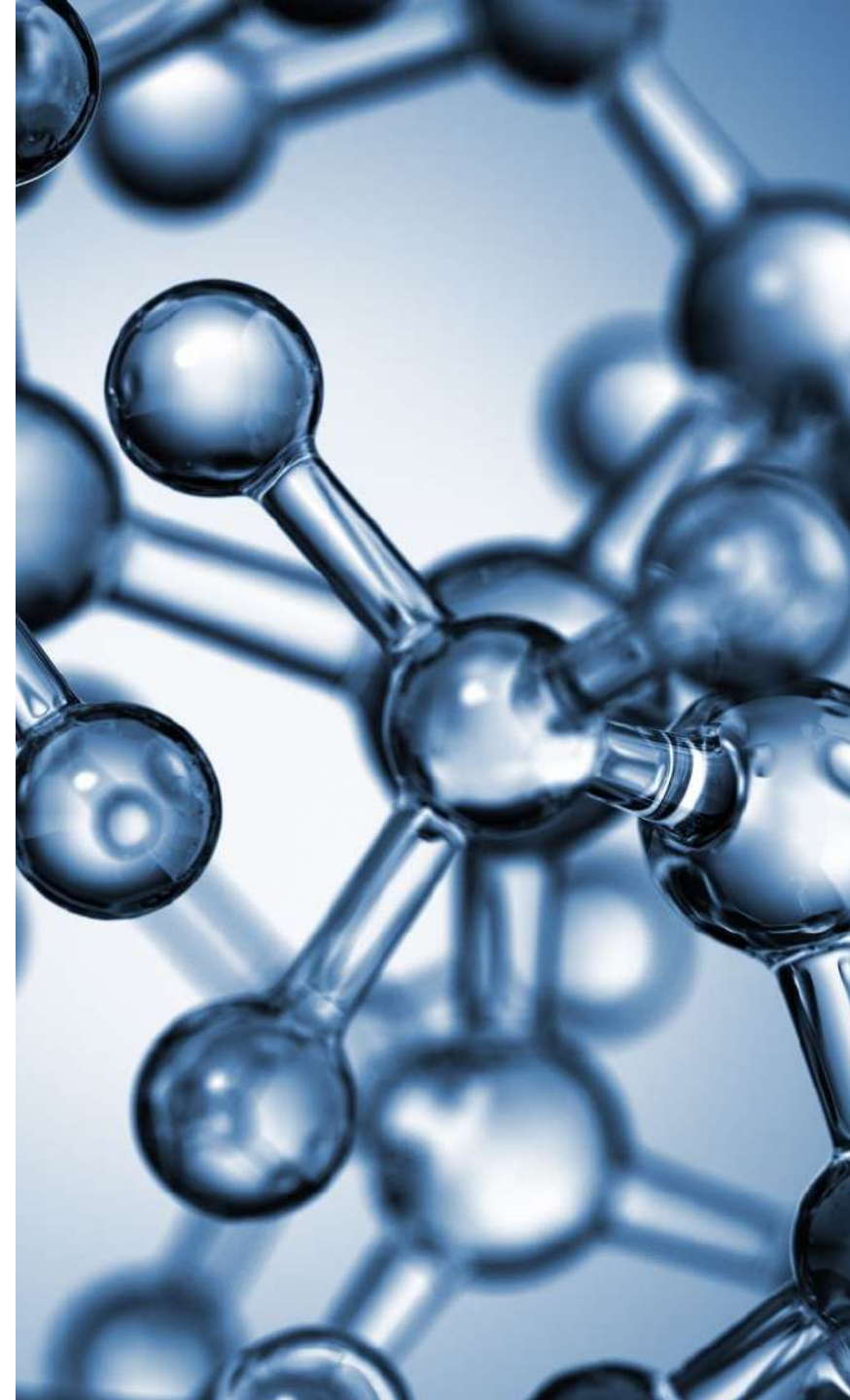
ERTAPENEM

- Erken başlangıçlı VAP hastalarında V_d ve CL artışı (sağlıklı bireylere göre 2 kat artış)
- Hipoalbuminemik hastalarda bağlı olmayan ertapenemin AUC 'si dramatik şekilde artıyor
- Bazı hastalarda min.farmakodinamik hedeflere ulaşılamıyor
- Ciddi sepsisli hastalarda $fT > MIC \%40$ hedefi sağlanamıyor

Zamana bağlı antimikrobiyaller

Glikopeptidler

- Vankomisin proteine bağlanma %30-60
- Teikoplanin proteine bağlanma %90-95
- Teikoplanin hipoalbuminemiden daha çok etkilenmekte
 - Teikoplanin yüksek proteine bağlanma özelliğindeki tek yükleme dozu olan ilaç
- Çalışma sonuçları değişken



Konsantrasyona
bağlı
antimikrobiyaller

Daptomisin

Proteine bağlanma %90-93 (%60 albümin)

Hipoalbuminemide C_{max} ve AUC₂₄ sağlıklı bireylerin yaklaşık yarısı kadar

Dağılım hacminin artması, C_{max} ve bakterinin MİK oranını (C_{max}/MİK) azaltır

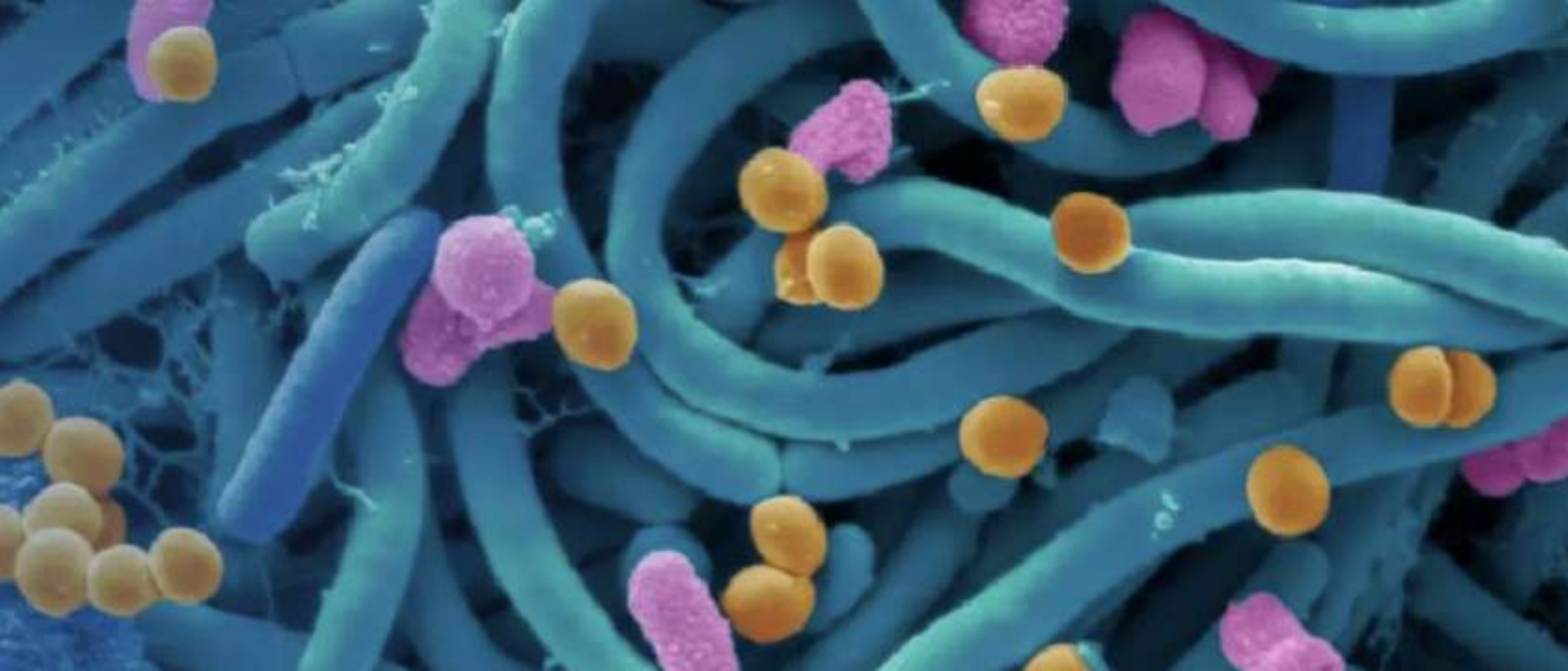
Hipoalbuminemide bağlanmamış fraksiyonun artışı bu etkiyi azaltabilir ve uygun konsantrasyonu idame ettirebilir

Antibacterial	Standard ICU dosing	Recommended LD in hypoalbuminaemia	Recommended MD in hypoalbuminaemia
β-lactams and carbapenems			
Aztreonam	1 g q8h	2 g q8h for 3 doses	Increase frequency of administration (e.g. 1 g q6h)
Ceftriaxone	1 g q12h	2 g for initial dose	Increase frequency of administration (e.g. 1 g q8h)
Cephalothin			
Flucloxacillin, dicloxacillin, cloxacillin	2 g q6h	2 g	Consider continuous infusion (e.g. 8–12 g q24h)
Ertapenem	1 g q24h	2 g for initial dose	Increase frequency of administration (e.g. 1 g q12h)
Glycopeptides			
Vancomycin	1 g q12h	20–30 mg/kg for initial dose	Increase dosing (e.g. 1.5 g q12h) or consider continuous infusion (e.g. 3 g q24h); monitor trough concentrations to target concentrations of 15–25 mg/L
Teicoplanin	6 mg/kg q12h for 3 doses (LD) and 6 mg/kg q24h (MD)	6 mg/kg q12h for 3 doses	3–6 mg/kg q12h; monitor trough concentrations to target concentrations >15 mg/L
Other highly protein-bound drugs			
Daptomycin	4–6 mg/kg q24h	6–8 mg/kg	6 mg/kg q24h

LD = loading dose; **MD** = maintenance dose; **qxh** = every x hours.

•SONUÇ OLARAK





Teşekkürler...

